ITEM 238 : HYPOGLYCEMIE

Hypoglycémie = **glycémie veineuse < 0,5 g/L** (< **2,8 mmol/L**) ➙ glycémie normale > 0,65 g/L, subnormale entre 0,65 et 0,5 g/L
- Chez un sujet diabétique : hypoglycémie si **glycémie veineuse < 0,6 g/L** (3,3 mmol/L)
- Chez le nouveau-né dans les 48 premières heures de vie (réserves métaboliques faibles) : **glycémie veineuse < 0,4 g/L**

➙ Diagnostic si hypoglycémie biologique (glycémie veineuse et non capillaire) et signes de neuroglucopénie associés à la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie (la combinaison de ces trois conditions est appelée triade de Whipple)
La disparition rapide (10-15min) des signes avec le resucrage ne fait pas partie de la Triade de Whipple.

Signes cliniques

Syndrome neurovégétatif

= Signes adrénergiques liés à la libération réactionnelle de glucagon et de catécholamines
- **Pâleur**
- **Anxiété, irritabilité**
- **Tremblements**
- **Palpitations, tachycardie** voire **angor**
- **Faim douloureuse, nausées**
- **Sueurs**

➙ Aspécifique, non objectifs, disparaît rapidement après prise de sucre
➙ Absent si : prise de β-bloquants, hypoglycémies à répétition ou neuropathie végétative

Syndrome neuro-glucopénique

= Glucopénie des cellules cérébrales : tableau à prédominance neurologique, très polymorphe
- Signes généraux : **céphalées, asthénie intense**
- Signes moteurs : - **Ophtalmoplégie** avec diplopie ou troubles de l'accommodation
  - **Hémiparésie transitoire** (DD : AIT, crise comitiale partielle, migraine avec aura)
  - **Troubles du langage**
- Signes sensitifs : **paresthésie chéilo-orale** ou **de membre**, **sensation de froid**
- Signes comitiaux : **crise comitiale** généralisée ou focale
- Atteinte des fonctions supérieures : **ralentissement psychomoteur**, **syndrome confusionnel** (± hallucinations) jusqu'au **coma hypoglycémie**, **tableau pseudo-psychiatrique**

Coma hypo-glycémique

= D'installation progressive (précédé d'autres symptômes neurologiques) ou brutale
- **Coma agité**, possiblement entrecoupé de crises convulsives
- **Hypothermie**
- **Sueurs profuses**
- **Irritation pyramidale** : signe de Babinski bilatéral, hypertonie, ROT vifs
- Réversibilité rapide par resucrage

➙ Tout trouble de la conscience (confusion, coma) ou signe neurologique aigu doit faire rechercher une hypoglycémie

Etiologie

Hypoglycémie fonctionnelle

Post-chirurgie digestive

= ***Dumping syndrom*** : glycémie post-prandiale immédiate, contexte évident
- ↗ Vidange gastrique ➙ absorption rapide de glucose ➙ pic insulinique précoce
- Surtout : gastrectomie, gastro-entérostomie, gastro-jéjunostomie, *bypass, sleeve*

Idiopathique

- Sujet anxieux, survenue en général à jeun 2-5h après repas, tableau peu grave
- Glycémie capillaire ou veineuse normale avec hypoglycémie 2h après repas test
- **RHD** : fractionnement des repas, arrêt de l'alcool, ↗ index glycémique bas
- Prise en charge psychologique ± anxiolytiques
- TTT : **β-bloquants, inhibiteurs de l'α-glucosidase, analogue de la somatostatine**

Hypoglycémie iatrogène

- **Alcool** : éliminer d'autres causes de syndrome confusionnel de l'alcoolique
- **Traitement du diabète** : insulino-sécréteur ou insuline ➙ rechercher un facteur déclenchant
- **Quinine et dérivés** (quinidine, fluoroquinolone, antiarythmique quinidique)
- Autres : **AINS, β-bloquant, pentamidine, D-pénicillamine, antiarythmique** (Rythmodan®, Flécaïne®)

Hypoglycémie organique

Avec hyperinsulinisme

- **Insulinome** = adénome à cellules β de Langerhans : cause la plus fréquente, bénin dans 90% des cas, isolé ou dans un contexte de NEM1
- **Hyperinsulinisme du nouveau-né de mère diabétique**
- **Hyperinsulinisme post-*by pass* gastrique**
- **Hypoglycémie auto-immune** : **Ac anti-insuline** (≠ du diabète de type 1) ou anti-récepteur de l'insuline

Sans hyperinsulinisme

- **Insuffisance hépato-cellulaire sévère**
- **Insuffisance rénale chronique sévère/terminale**
- Insuffisance endocrinienne : **insuffisance surrénalienne** ou **antéhypophysaire** (surtout corticotrope ou somatotrope)
- **Tumeurs mésenchymateuses**
- **Dénutrition sévère**

CAT urgente	Patient conscient		- **Resucrage orale** (liquide ou solide) : 10-20 g = 3 sucres en morceau, 150 ml de Coca ou de sérum G10% - **Glucide à index glycémique faible** (pain…) pour prévenir la rechute
	Patient inconscient		- Injection IM/SC de **glucagon** (1 à 2 mg) en l'absence d'abord veineux ➙ sauf en cas d'hypoglycémie sous sulfamide ou alcool ou d'hypoglycémie à jeun (> 6h après le dernier repas) - Injection IVD de 50 ml de **G30%**, puis perfusion de **G10%** : objectif de **glycémie > 2 g/L**
Diagnostic étiologique	C		- Atcd perso (diabète, endocrinopathie, NEM1, hépatopathie, MAI, chirurgie bariatrique) et familiaux (NEM1-2, MAI) - Prise médicamenteuse, alcool ➙ recherche d'une origine iatrogène - Habitudes alimentaires, horaires des repas
	Bio		➙ Eliminer une cause d'hypoglycémie secondaire sans hyperinsulinisme **- Bilan hépatique** et **rénal** - **Bilan hormonal** (insuffisance corticotrope, surrénale, somatotrope) - **Albumine**
	DD fonctionnelle/organique		➙ Après avoir éliminé une cause iatrogène par l'interrogatoire ou une autre cause évidente
			Organique - Prise de poids récente, contexte (NEM1…) - Survenue à jeun (fin de nuit, saut de repas, effort) **- Triade de Whipple** : - **Glycémie à jeun < 0,5 g/L** - **Neuroglucopénie majeure à jeun** - **Disparition rapide après resucrage** ➙ **Epreuve de jeun** d'emblée **Fonctionnelle** - Terrain anxieux, trouble ancien - Survenue en post-prandiale (aucune à jeun) - Syndrome neurovégétatif sans neuroglucopénie - Glycémie à jeun normale ou légèrement diminuée ➙ **Repas test** avant épreuve de jeun
		Repas test	= Ingestion d'un **repas avec 55% de glucides**, puis dosage toutes les 30 minutes pendant 5h de la glycémie, du peptide C et de l'insulinémie - Indication : suspicion d'hypoglycémie fonctionnelle post-prandiale - Résultat : - Hypoglycémie avérée : hypoglycémie réactive ➙ **épreuve de jeun** - Aucune hypoglycémie : syndrome post-prandial sans hypoglycémie
		Epreuve de jeun	= Dosage toutes les 4h de la **glycémie** et de **l'insulinémie** + **peptide C** à jeun pendant **72h** - Réalisé en service d'endocrinologie, avec surveillance et VVP avec G10% prêt à perfuser - Arrêt de l'épreuve avant 72h si malaise sévère (après dosage glycémie/insuline/peptide C) ➙ **Hypoglycémie fonctionnelle** : épreuve bien supportée, insuline et peptide C ↘↘ ➙ **Hypoglycémie organique** : épreuve mal supportée, bilan insulinique perturbé (selon l'étiologie)

INSULINOME

= **Tumeur endocrine pancréatique** (la plus fréquente), souvent de petite taille (< 2 cm dans 90% des cas), maligne dans 10% des cas (affirmé seulement sur la présence de métastases) : rare (< 5/million/an), 1ère cause tumorale d'hypoglycémie
- Dans un contexte de NEM1 dans **5%** des cas : volontiers multiple

Diagnostic	C		- **Episodes d'hypoglycémie** chez un adulte jeune sain : généralement syndrome adrénergique au 1er plan, avec signes neuroglucopéniques discrets - Survenue volontiers à jeun ou à l'effort - **Prise de poids** chez 30% des patients
	PC	**Epreuve de jeun (72h)**	- **Sécrétion inappropriée d'insuline** lors d'une hypoglycémie < 0,45 g/L : **insulinémie normale** ou **élevée** > 3 mUI/L avec ↗ **peptide C** et ↗ **pro-insuline** - Absence de sulfamide plasmatique à la fin de l'épreuve
	DD		- **Prise cachée d'insuline :** hypoglycémie avec insuline élevée, et peptide C et pro-insuline indosables - **Prise cachée de sulfamide** : hypoglycémie avec insuline et peptide C élevés ➙ **dosage des sulfamides** en fin d'épreuve de jeun au moindre doute - **Nésidioblastose** = hyperplasie diffuse des îlots des cellules β pancréatiques : hypoglycémie post-prandiale, épreuve de jeun normale sans hypoglycémie - **Hypoglycémie auto-immune** (Ac anti-insuline relarguant l'insuline à jeun)
Bilan			➙ Localisation indispensable avant prise en charge chirurgicale, souvent difficile (tumeur de petite taille) - **Scanner injecté en coupe fine du pancréas** avec coupes en phase artérielle précoce - **Echo-endoscopie**
TTT			- **Exérèse chirurgicale de la tumeur** : **énucléation** sous coelioscopie, **pancréatectomie gauche** voire **duodénopancréatectomie céphalique** - En attente de chirurgie (non systématique) : **diazoxide** ou **analogue de somatostatine**

CAUSE GENETIQUE CHEZ L'ENFANT

- Cause génétique prédominante : - Déficit de facteur hyperglycémiant : glycogénolyse, néoglucogenèse
  - Hypersécrétion de facteur hypoglycémiant : hyperinsulinisme
- Eliminer une autre cause non génétique
- ➝ La correction d'une hypoglycémie chez l'enfant est une urgence : risque élevé de **séquelles cérébrales**

Cause

Hyperinsulinisme congénital

= Sécrétion inappropriée d'insuline par **dysfonctionnement primaire des cellules β des îlots de Langerhans** : isolé (HI congénitale isolé, 9 gènes connus) ou syndromique (syndrome de Beckwith-Wiedemann, syndrome de Kabuki…)
- Révélation à tout âge, généralement < 4 ans
- **Hypoglycémies récurrentes**, sans cétose, avec insulinémie inadaptée
- Evocateur **d'hyperinsulinisme** : correction par le glucagon, nécessité d'apports élevés de glucose pour corriger l'hypoglycémie
- Diagnostic : insulinémie inadaptée, bilan génétique
- TTT : apports glucosés adaptés ± glucagon

Déficit en β-oxydation des acides gras

= **Déficit en enzyme intra-mitochondriale** permettant l'utilisation des acides gras (acétylo-CoA et cétone) dans le cycle de Krebs pour produire de l'ATP lors du jeun
- **Hypoglycémie** au jeun prolongé (ou à la naissance), sans cétose
- Atteintes aiguës parfois associées : **rhabdomyolyse, insuffisance hépatocellulaire ± hyperammoniémie, troubles du rythme cardiaque, cardiomyopathie dilatée**
- Diagnostic : **profil des acylcarnitines plasmatiques**, **chromatographie des acides aminés urinaires**
- TTT : apports glucosés adaptés + perfusion de **L-carnitine** IVSE

- **Glycogénose type 1, 3, 6, 9** = anomalie de dégradation du glycogène : hypoglycémie au jeun court avec hyperlactatémie et hépatomégalie (accumulation de glycogène), avec cétose
- **Glycogénose type 0** = anomalie de synthèse du glycogène : hypoglycémie au jeun long, sans hépatomégalie, avec cétose
- **Déficit de cétogenèse** : hypoglycémie au jeun long sans cétose
- **Déficit de néoglucogénèse** (**déficit en fructose-1,6-biphosphatase**…) : hypoglycémie au jeun long avec forte cétose et hyperlactatémie ± hépatomégalie

CAT

Eliminer une cause non génétique

- **Hyperinsulinisme néonatal transitoire** : **diabète maternel, souffrance foetale**
- **Hypoglycémie fonctionnelle** : hypoglycémie au jeun prolongé avec cétose adaptée
- Cause hormonale : **panhypopituitarisme, déficit hormonal** (**cortisol, GH**), **insulinome** (rare)
- **Intolérance au fructose** : hypoglycémie après ingestion de fructose (fruits…)

Bilan diagnostique

➝ Doit être fait le plus proche possible d'un épisode d'hypoglycémie
- Au moment de l'hypoglycémie (avant resucrage) : **glycémie veineuse, GH, cortisol, insuline, peptide C ± test au glucagon** si hypoglycémie au jeun court
- Au plus proche de l'hypoglycémie (après resucrage) : **lactate, ionogramme, 3-hydroxybutyrate, IGF1, profil des acylcarnitines plasmatiques, uricémie, triglycéridémie, transaminases, CPK, BU, chromatographie des acides aminés urinaires**
- En 2nde intention :
. Hypoglycémie au jeun long : **épreuve de jeun** (24h chez l'enfant)
. Hypoglycémie au jeun court : cycle glycémie-lactate avant et après repas et/ou HGPO

Orientation diagnostique

Hypoglycémie au jeun court	- **Test au glucagon** : - Positif (↗ glycémie > 0,3 g/L) : **hyperinsulinisme** - Négatif : **glycogénose** - Chez le nouveau-né : évoquer un **pan-hypopituitarisme**
Hypoglycémie au jeun prolongé	- Cétose : - Elevée : **hypoglycémie fonctionnelle, déficit de néoglucogenèse** - Absente : **déficit de β-oxydation des acides gras** - Hyperlactatémie : **déficit de néoglucogenèse primaire** (déficit en fructose 1,6-biphosphatase, glycogénose de type 1) ou 2ndr (**déficit de β-oxydation des AG**)
Signes évocateurs	- Dénutrition sévère, insuffisance hépatique profonde aiguë ou chronique : **déficit en glycogène** ou **en substrat de néoglucogenèse** - Fuite urinaire massive de glucose : **tubulopathie de Fanconi** - Hépatomégalie : **glycogénose**